

## 各種固形癌・悪性リンパ腫患者に対する末梢血幹細胞 移植併用超大量化学療法 of 臨床的意義に関する研究

武田 光 顕      坂 牧 純 夫      渡 辺 直 樹

札幌医科大学医学部内科学第4講座 (主任 新津洋司郎 教授)

### Studies on Clinical Significance of High-Dose Chemotherapy with Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Patients with Solid Tumors and Malignant Lymphoma

Mitsuaki TAKEDA, Sumio SAKAMAKI and Naoki WATANABE

*Department of Internal Medicine (Section 4), Sapporo Medical University School of Medicine,  
(Chief : Prof. Y. NIITSU)*

**ABSTRACT** Clinical efficacies of high dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation (Auto-PBSCT) were evaluated for patients with breast cancer (4 cases), malignant lymphoma (7 cases), germ cell tumor (8 cases), ovarian cancer (1 case) and malignant hemangiopericytoma (1 case). They were all in advanced or relapsed stages and had been diagnosed as beyond help with regular dose chemotherapy.

Patients with breast cancer, malignant lymphoma and germ cell tumor who were treated with high dose chemotherapy followed by PBSCT showed a higher response rate and longer survival period than typical for such patients treated with regular dose chemotherapy. The response rate was similar to, but survival has been longer compared with patients treated with high doses chemotherapy followed by autologous bone marrow stem cell transplantation (Auto-BMT).

Collection of PB stem cell is easier than BM stem cell and recovery period of WBC and Platelet counts after transplantation was shorter in PBSCT than BMT. Severe adverse effects were not observed in PBSCT.

These results indicate great promise for high dose chemotherapy followed by PBSCT for patients with breast cancer, germ cell tumor and malignant lymphoma in advanced or relapsed stages.

(Received January 20, 1995 and accepted February 3, 1995)

**Key words:** High dose chemotherapy, PBSCT, Breast cancer, Germ cell tumor,  
Malignant lymphoma

## 1 緒 言

骨髓造血幹細胞移植療法は、当初白血病などの難治性造血器腫瘍に対する根治療法としてその有用性が確立されてきた<sup>1,2,3)</sup>。しかしその後、本療法の基本的な目的が造血器障害の救済であるという認識に立ち、化学療法の有効性が期待でき、しかもその用量規定因子

が骨髓抑制であるような固形癌の化学療法にも次第に適応が拡大されるようになった。すなわち、自己の骨髓幹細胞を採取・保存し、超大量化学療法後移植する自家骨髓幹細胞移植 (autologous bone marrow transplantation: ABMT) 治療が、乳癌、悪性リンパ腫、悪性胚細胞腫などを対象に検討されるようになってきた<sup>4,5,6)</sup>。

さらに最近、骨髓ばかりでなく末梢血中にも造血幹細胞が出現することが明らかとなり<sup>7)</sup>、また骨髓幹細胞に比べて、より簡便で安全に採取できることから、それを利用した自己末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation: PBSCT) が新しい化学療法の実用性として登場してきた<sup>8)</sup>。

しかしながら、このPBSCT 併用超大量化学療法は、これまでのところ主に造血器悪性腫瘍を対象としており<sup>9)</sup>、固形癌については、内外を問わず臨床研究が端緒についたばかりで、その評価は十分になされていないのが現状である。

そこで、本研究では乳癌、悪性リンパ腫、悪性胚細胞腫などを対象にPBSCT 併用超大量化学療法を施行し、その治療効果・予後について解析を加えた。

## 2 対象患者および方法

### 2.1 対象患者

1989年2月から1994年7月まで、札幌医科大学医学部内科学第4講座または清田内科消化器科病院に入院した21名を対象とした (Table 1)。

年齢分布は18歳から53歳。男性14名、女性7名。疾患は乳癌4例、悪性リンパ腫7例、悪性胚細胞腫8例、卵巣癌、悪性血管外皮細胞腫各1例である。

症例はいずれも performance status が0～2で、重篤な臓器障害やコントロール困難な感染症を持たず、重篤な薬剤アレルギーも持たないものを選択した。

またそれぞれの疾患に対する標準的化学療法に奏効しないか、奏効してもPRで完全寛解が望めない症例を対象とした。

なお、本治療の実施に先立ち、治療内容を患者および家族に十分説明のうえ、治療を受ける同意を文書または口頭で得た。

### 2.2 治療プロトコル

各疾患に対する治療プロトコルを Fig. 1, 2 に示す。

寛解導入化学療法は各々の疾患の標準的治療法、もしくは有効性が報告されている治療法を採用した。すなわち、乳癌患者にはEA<sup>10)</sup>またはCA療法<sup>10)</sup>、悪性リンパ腫患者にはCHOP療法<sup>11)</sup>、卵巣癌患者にはCAP療法<sup>12)</sup>、悪性胚細胞腫および悪性血管外皮細胞腫患者にはICE療法<sup>13)</sup>を施行した。

寛解導入化学療法終了後、白血球数が nadir になった時点から、recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) (Kirin Brewery Co., Tokyo) 5 $\mu$ g/kg を連日皮下注射 (Fig. 1), 松永ら<sup>14)</sup>の報告に従い3～5日目に末梢血幹細胞 (peripheral blood stem cell: PBSC) を採取した。

採取したPBSCはプログラムフリーザー (CrYoMen) で-80℃に凍結し、液体窒素中 (-196℃) で保存した。

超大量化学療法として、乳癌患者にはCY2000mg/m<sup>2</sup>/day, Thio-TEPA200mg/m<sup>2</sup>/day をday-5～day-3に、また epirubicin120 mg/m<sup>2</sup> をday-5に投与し

Table 1 List of PBSCT<sup>a</sup> patients

Case	Age(year)	Sex	Diagnosis	Stage
# 1	45	F	Breast cancer	III <sub>b</sub>
# 2	34	F	Breast cancer	IV
# 3	27	F	Breast cancer	III <sub>b</sub>
# 4	37	F	Breast cancer	IV
# 5	22	F	NHL (Diffuse medium)	II <sub>A</sub>
# 6	26	M	Hodgkin's disease (MC type)	II <sub>B</sub>
# 7	35	F	NHL (Diffuse large)	III <sub>B</sub>
# 8	41	M	NHL (Follicular medium)	III <sub>B</sub>
# 9	34	M	NHL (Follicular medium)	IV <sub>B</sub>
#10	39	M	NHL (Follicular medium)	IV <sub>B</sub>
#11	21	M	NHL (Diffuse medium)	IV <sub>B</sub>
#12	26	M	Testicular cancer (Chorio ca.)	III <sub>B</sub>
#13	28	M	Testicular cancer (Mixed)	III <sub>B</sub>
#14	32	M	Testicular cancer (Mixed)	III <sub>B</sub>
#15	51	M	Testicular cancer (Chorio ca.)	III <sub>B</sub>
#16	18	M	Testicular cancer (Mixed)	III <sub>B</sub>
#17	40	M	Testicular cancer (Mixed)	III <sub>C</sub>
#18	35	M	Testicular cancer (Mixed)	III <sub>C</sub>
#19	24	M	Testicular cancer (Mixed)	III <sub>C</sub>
#20	53	F	Ovarian cancer	III
#21	23	M	Hemangiopericytoma	IV

<sup>a</sup> peripheral blood stem cell transplantation

1. Breast cancer		day	1	2	3	4	5	6	~
i) ETOP (75mg/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓	↓			
ADR (50mg/m <sup>2</sup> )			↓						
G-CSF (5μg/kg)							↓	↓	↓
ii) CY (200mg/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓				
Epi ADR (60mg/m <sup>2</sup> )			↓						
G-CSF (5μg/kg)									

2. Malignant lymphoma		day	1	2	3	4	5	6	~
i) CY (750mg/m <sup>2</sup> )			↓						
ADR (50mg/m <sup>2</sup> )			↓						
VCR (1.4mg/m <sup>2</sup> )			↓						
PSL (40mg/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓	↓	↓		
G-CSF (5μg/kg)							↓	↓	↓

3. Ovarian cancer		day	1	2	3	4	5	6	~
i) CY (200mg/m <sup>2</sup> )			↓						
Epi ADR (60mg/m <sup>2</sup> )			↓						
CBDCA (300mg/m <sup>2</sup> )			↓						
G-CSF (5μg/kg)								↓	↓

4. Testicular cancer, Hemangiopericytoma		day	1	2	3	4	5	6	~
i) IFOS (1.5g/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓	↓			
CDDP (20mg/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓	↓			
ETOP (100mg/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓	↓			
G-CSF (5μg/kg)								↓	↓

Fig. 1 Protocol of Induction Therapy for Collection of PBSC

ETOP, etoposide; ADR, adriamycin; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; CY, cyclophosphamide; VCR, vincristin; PSL, prednisolone; CBDCA, carboplatin; IFOS, ifosfamide; CDDP, cisplatin

1. Breast cancer		day	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	~
i) CY (2000mg/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓							
Thio-TEPA (200mg/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓							
Epi ADR (120mg/m <sup>2</sup> )			↓									
PBSCT									↓			
G-CSF (5μg/kg)									↓	↓	↓	↓

2. Malignant lymphoma		day	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	~
i) CY (1500mg/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓	↓							
ETOP (500mg/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓	↓							
PBSCT										↓			
G-CSF (5μg/kg)										↓	↓	↓	↓

3. Ovarian cancer		day	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	~
i) ETOP (200mg/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓							
CBDCA (400mg/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓							
Thio-TEPA (200mg/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓							
PBSCT										↓		
G-CSF (5μg/kg)										↓	↓	↓

4. Testicular cancer, Hemangiopericytoma		day	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	~
i) IFOS (3.0g/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓							
CBDCA (400mg/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓							
ETOP (400mg/m <sup>2</sup> )			↓	↓	↓							
PBSCT										↓		
G-CSF (5μg/kg)										↓	↓	↓

↓ Transplantation of PBSC

Fig. 2 Protocol of High-Dose Chemotherapy with PBSCT

CY, cyclophosphamide; ADR, adriamycin; PBSCT, peripheral blood stem cell transplantation; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; ETOP, etoposide; CBDCA, carboplatin; IFOS, ifosfamide

た。

悪性リンパ腫患者にはCY1500 mg/m<sup>2</sup>/day, ETOP 500 mg/m<sup>2</sup>/day をday-6~day-3に投与した。

卵巢癌患者にはETOP200 mg/m<sup>2</sup>/day, CBDCA 400 mg/m<sup>2</sup>/day, Thio-TEPA200 mg/m<sup>2</sup>/day をday-5~day-3に投与した。

悪性胚細胞腫および悪性血管外皮細胞腫患者にはIFOS3.0g/m<sup>2</sup>/day, CBDCA400 mg/m<sup>2</sup>/day, ETOP 400 mg/m<sup>2</sup>/day をday-5~day-3に投与した。

Day0に、凍結保存しておいたPBSC 1.0×10<sup>5</sup>colony-forming unit for granulocyte-macrophage

(CFU-GM)/kgを温浴(37℃)で急速解凍後、生理食塩水500 ml中に混注し中心静脈ルートより点滴静注した(Fig. 2)。

移植幹細胞から好中球が分化・増殖するまでの間、感染予防として簡易無菌ベッド(Clean Bed; NK system, Osaka)を用いた個室管理とし、ウエルバスでの手洗いとマスク、滅菌ガウンを着用する清潔操作をルーチンに行なった。

口腔・消化管・気道粘膜常在菌に対しては、マイコスタチン含嗽(4回/day)、カナマイシン/ナイスチン/ポリミキシンBの内服およびファンギソン吸入

(4回/day)を行ない菌数減少を図った。

貧血および血小板減少に対しては、それぞれ Hb8.0g/dl, 血小板  $2.0 \times 10^4/\mu\text{l}$  を維持するよう、適宜赤血球, 血小板の成分輸血を行なった。

## 2.3 造血幹細胞の同定

### 2.3.1 Flow cytometry 解析

CD 34 陽性細胞の flow cytometry 解析には indirect CD34 immunofluorescence を用いた。

すなわち  $50 \mu\text{l}$  の 10%ヘパリン加採血末梢血を, CD34 anti-human progenitor cell antigen (HPCA)-1 (My10) モノクローナル抗体 (mouse IgG1, Becton Dickinson Immunocytometry Systems, Mountain View, CA) の溶液  $50 \mu\text{l}$  とともに,  $4^\circ\text{C}$  で 30 分間培養した。

さらに, 細胞を 0.1% sodium azide ( $\text{NaN}_3$ ) を含む phosphate buffered saline (PBS) で 2 回洗浄した後,  $50 \mu\text{l}$  の fluorescein isothiocyanate (FITC)-conjugated 山羊抗マウス IgG 試薬 (Ortho Diagnostic Systems Inc., Raritan, NJ) とともに,  $4^\circ\text{C}$  で 30 分間培養した。

赤血球は,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  buffer ( $\text{NH}_4\text{Cl}$  8.29 g/l,  $\text{KHCO}_3$  1.0 g/l,  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  0.037 g/l, PH 7.4) にて室温で 10 分間溶解・破砕した。

その後, 0.1% sodium azide ( $\text{NaN}_3$ ) を含む PBS で 2 回洗浄した。

Lysate は, FITC-phycoerythrin (PE) dual-color fluorescence に対するフィルターを備えた flow cytometry (Ortho Cytoron; Ortho Diagnostic Systems Inc., Raritan, NJ) にて解析した。前方・側方の scattering cytogram にて, 単核球分画 (CD 34 陽性細胞) が含まれる様に gate を設定した。

約 3000 個の細胞を解析し, CD 34 陽性細胞の比率を算出した。

### 2.3.2 コロニーアッセイ法

10%ヘパリン加採血末梢血 10 ml から, 単核球分画を Ficoll-Isopaque 比重遠心法 (400 g, 30 分間) で分離・採取した。

分離した単核球 ( $1.0 \times 10^5/\text{ml}$ ) は, 0.8%メチルセルロース (Katayama Chemical Industries Co., Osaka), 20%ウシ胎児血清 (Riggo Biochemical Co., Dubuque, IA), 100U/ml interleukin 3 (IL3) (Genzyme Co., Boston), 100 ng/ml G-CSF (Kirin Brewery Co., Tokyo) を含む  $\alpha$ -minimum essential medium ( $\alpha$ -MEM; GIBCO, Grand Island, NY) に懸濁し,  $37^\circ\text{C}$ , 湿度 95%, 5% $\text{O}_2$ , 5% $\text{CO}_2$  の条件下

で 3 プレート (35 mm-diameter plate) ずつ培養した。

培養 14 日後, 40 個以上の細胞集団からなる CFU-GM コロニーを inverted microscope (ZEISS, West Germany) にてカウントした。

## 2.4 PBSC の採取・保存法

寛解導入化学療法開始後, 白血球数が nadir になった時点から G-CSF (Kirin Brewery Co., Tokyo)  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  を連日皮下注射し, 3~5 日目に PBSC を採取した。つまり, 白血球数増幅時に患者大腿静脈にカテーテル (Asahi Medical Co., Tokyo) を留置し, 血液成分採取装置 CS3000Plus (Fenwall) を用いて, PBSC を含むと考えられる末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cell: PBMC) を採取した。

採取した PBMC (最終 volume 50 ml) は, 5%ヘパリン N (清水薬品), 30%ヒト AB 血清, 20% dimethyl sulfoxide (DMSO) (Kanto Chemical Co., Inc., Tokyo) を加えた RPMI 1640 培養液 (GIBCO, Grand Island, NY) 50 ml と氷上で混合した後, プログラムフリーザーで  $-80^\circ\text{C}$  に凍結し, 液体窒素中 ( $-196^\circ\text{C}$ ) で保存した。

凍結保存した PBSC は, 超大量化学療法後, それぞれの患者に移植した (2・2 に記載)。

## 2.5 移植後の末梢血球数の推移の検討

超大量化学療法後, PBSC を行ない, 好中球数が  $500/\mu\text{l}$  未満, および血小板数が  $5.0 \times 10^4/\mu\text{l}$  未満である期間 (nadir) を指標として, 移植後の末梢血球数の回復を検討した。

## 2.6 治療効果の判定法

### 2.6.1 奏効率

乳癌, 悪性胚細胞腫, 卵巣癌, 悪性血管外皮細胞腫の治療効果は, 日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準<sup>15)</sup> にしたがって判定した。

悪性リンパ腫の治療効果判定は, 木村の基準<sup>16)</sup> にしたがった。

### 2.6.2 予測生存率

生存期間の評価は, 累積生存率曲線 (survival curve) を描き, ここから平均生存期間, メディアン生存期間などを推定する Kaplan-Meier 法<sup>17)</sup> を用いた。

## 2.7 副作用の検討

出現した副作用は, WHO の基準<sup>18)</sup> にしたがって Grade 別に分類した。

## 2.8 統計学的検討

各測定値は, 平均値士標準偏差で示した。

Table 2 Number of PBSC<sup>a</sup>

	CD34 <sup>+</sup> cells ( $\times 10^6/\text{kg}$ )	CFU-GM colonies ( $\times 10^5/\text{kg}$ )
1st course (n=21)	4.75 $\pm$ 1.31	2.71 $\pm$ 1.49
2nd course (n=6)	4.50 $\pm$ 2.10	2.25 $\pm$ 1.65

<sup>a</sup> peripheral blood stem cellTable 3 Hematological Recovery after PBSC<sup>a</sup>

PBSC <sup>a</sup>	Days after PBSC <sup>a</sup>	
	Neutrophil < 500/ $\mu\text{l}$	PLT < 5 $\times 10^4/\mu\text{l}$
1st course (n=21)	10.8 $\pm$ 6.9	20.5 $\pm$ 17.4
2nd course (n=6)	11.1 $\pm$ 5.6	20.4 $\pm$ 15.9

<sup>a</sup> peripheral blood stem cell transplantation

各群間の比較には Student t-test を用いて検定し、 $P < 0.05$  をもって有意差ありとした。

生存期間の差の検定には、一般化 Wilcoxon 検定を用いた。

### 3 成 績

#### 3.1 採取末梢血幹細胞数

##### 3.1.1 CD34 陽性細胞数

治療を行なった 21 症例より採取された CD34 陽性細胞数の平均値 $\pm$ 標準偏差は、1 回目の寛解導入化学療法後では  $(4.75 \pm 1.31) \times 10^6/\text{kg}$ 、2 回目の寛解導入化学療法後では  $(4.50 \pm 2.10) \times 10^6/\text{kg}$  であった (Table 2)。

両者の間に統計学的有意差は認めなかった。

##### 3.1.2 CFU-GM 数

21 症例全例における CFU-GM 数の平均値 $\pm$ 標準偏差は、1 回目の寛解導入化学療法後では  $(2.71 \pm 1.49) \times 10^5/\text{CFU-GM/kg}$ 、2 回目の寛解導入化学療法後では  $(2.25 \pm 1.65) \times 10^5/\text{CFU-GM/kg}$  であった (Table 2)。

なお、両者の間に統計学的有意差は認めなかった。

#### 3.2 移植後の末梢血球数の推移

PBSC<sup>a</sup> 併用超大量化学療法を 1 コース施行後の好中球数および血小板数の nadir は、それぞれ 10.8 $\pm$ 6.9 日、20.5 $\pm$ 17.4 日であった。

また、PBSC<sup>a</sup> 併用超大量化学療法を 2 回施行し得た乳癌 1 例 (症例#4)、悪性リンパ腫 1 例 (症例#11)、悪性胚細胞腫 4 例 (症例#16, #17, #18, #19) の計 6 例においては、2 コース目の移植後、好中球数および

血小板数の回復に要した期間がそれぞれ 11.1 $\pm$ 5.6 日、20.4 $\pm$ 15.9 日であった (Table 3)。

それぞれの回復期間は、コース間で統計学的有意差を認めなかった。

#### 3.3 治療成績—奏効率—

##### 3.3.1 移植前治療の成績

今回対象となった患者は、すべて PBSC<sup>a</sup> 併用超大量化学療法の施行前にすでに conventional な化学療法を受けていた。

その前治療の成績は乳癌 4 例中 PR 2 例、NC 2 例、悪性リンパ腫 7 例中 PR 4 例、MR 3 例、悪性胚細胞腫 8 例中 PR 5 例、NC 1 例、PD 2 例、卵巣癌の 1 例は PR、悪性血管外皮細胞腫の 1 例は NC であった (Table 4)。

##### 3.3.2 PBSC<sup>a</sup> 併用超大量化学療法の成績

PBSC<sup>a</sup> 併用超大量化学療法の治療成績を Table 4 に示す。

乳癌 4 例においては、前治療で全く効果の得られなかった (NC) 2 例中 1 例が CR となり、他の 1 例にも PR が得られた。前治療で PR が得られた 2 例では、1 例が CR となり他の 1 例も PR が得られた。

悪性リンパ腫 7 例では、前治療で PR が得られた 4 例は全例が CR となった。前治療では MR に留まった他の 3 例中 1 例が CR となり、他の 2 例にも PR が得られた。

悪性胚細胞腫 8 例においては、前治療で全く効果が得られず PD および NC であった 3 例が、全例 PR となった。前治療で PR であった 5 例は全例 CR が得られた。

Table 4 Response to Prior Chemotherapy and High-Dose Chemotherapy with PBSCT<sup>a</sup>

Case	Diagnosis	Response to prior chemotherapy	Response to H. D. chemo. <sup>b</sup> with PBSCT		Survival (months)
			1st PBSCT	2nd PBSCT	
# 1	Breast cancer	PR	CR		45 alive
# 2	Breast cancer	NC	CR		22 <sup>+</sup> c
# 3	Breast cancer	PR	PR		6 alive
# 4	Breast cancer	NC	MR	PR	8 alive
# 5	Malignant lymphoma	PR	CR		55 alive
# 6	Malignant lymphoma	PR	CR		42 alive
# 7	Malignant lymphoma	PR	CR		21 alive
# 8	Malignant lymphoma	PR	CR		12 alive
# 9	Malignant lymphoma	MR	CR		10 alive
#10	Malignant lymphoma	MR	PR		2 <sup>+</sup>
#11	Malignant lymphoma	MR	MR	PR	20 alive
#12	Testicular cancer	PR	CR		48 alive
#13	Testicular cancer	PR	CR		10 alive
#14	Testicular cancer	PR	CR		7 alive
#15	Testicular cancer	PD	PR		15 <sup>+</sup>
#16	Testicular cancer	PR	CR	CR	29 alive
#17	Testicular cancer	NC	NC	PR	30 alive
#18	Testicular cancer	PR	PR	CR	10 alive
#19	Testicular cancer	PD	NC	PR	6 <sup>+</sup>
#20	Ovarian cancer	PR	PR		14 alive
#21	Hemangiopericytoma	NC	NC		11 <sup>+</sup>

<sup>a</sup> peripheral blood stem cell transplantation<sup>b</sup> high-dose chemotherapy<sup>c</sup> died

卵巣癌の1例はPR, 悪性血管外皮細胞腫の1例はNCであった。

1度のPBSCT併用超大量化学療法でPR以上の効果が得られなかった乳癌1例, 悪性リンパ腫1例, 悪性胚細胞腫2例においては, 2度目のPBSCT併用超大量化学療法を行なったところ全例でPRが得られた (Table 4)。

以上からPBSCT併用超大量化学療法は, 複数症例を経験した疾患についてみると乳癌4例, 悪性リンパ腫7例, 悪性胚細胞腫8例全例に奏効した。

### 3・4 治療成績—予測生存率—

複数症例を経験した疾患について

Kaplan-Meier法による予測生存率を算出した。3年生存率は乳癌で50% (Fig. 3), 悪性リンパ腫で85.7% (Fig. 4), 悪性胚細胞腫で65.6% (Fig. 5)であった。

また, 悪性胚細胞腫の8症例中半数の4症例で, PBSCT併用超大量化学療法を2回行うsequential PBSCTが可能であったので, 予測生存率を単回施行群と2回施行群とで比較・検討した。2回PBSCT併

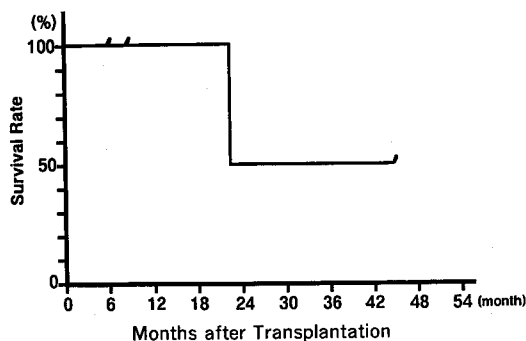


Fig. 3 Survival rate of 4 patients with breast cancer. The 3 year survival rate was 50%. In 4 patients, 3 patients were alive at the median of 19 months.

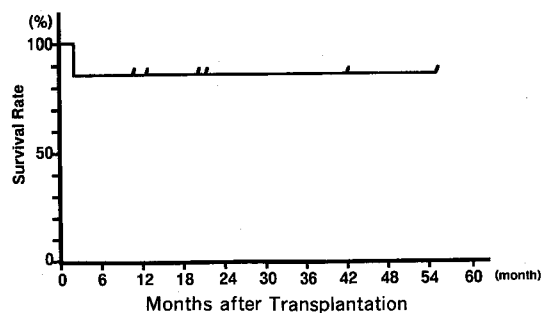


Fig. 4 Survival rate of 7 patients with malignant lymphoma. The 3 year survival rate was 86%. In 7 patients, 6 patients were alive at the median of 24 months.

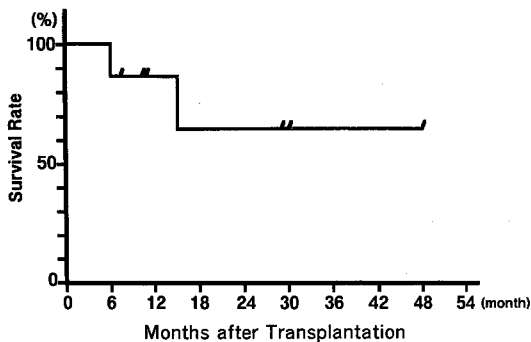


Fig. 5 Survival rate of 8 patients with testicular cancer. The 3 year survival rate of 8 patients was 66%. In 8 patients, 6 patients were alive at the median of 21 months.

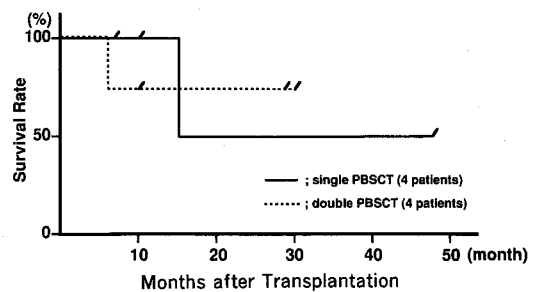


Fig. 6 Survival rate of 8 patients with testicular cancer. In 8 patients, 4 patients could conduct sequential PBSCT. The 2 year survival rate of the group of single PBSCT and sequential PBSCT were respectively 50% and 75%.

用超大量化学療法を施行した群での30ヶ月生存率は75%であり、単回施行群の50%より成績が上回っていた (Fig. 6).

### 3.5 副作用

PBSCT 併用超大量化学療法を施行した21例の副作用 (血液外毒性) を Table 5 に示した。

トランスアミナーゼ (GOT・GPT) は、Grade 0 (1.25×正常値の上限以下) が6例 (28.6%), Grade 1 (1.26~2.5×正常値の上限) が10例 (47.6%), Grade 2 (2.6~5×正常値の上限) が4例 (19.0%) 認められた。Grade 3 (5.1~10×正常値の上限) は

1例も認めなかったが、Grade 4 (正常値の10倍を超える) の異常値を呈した例が1例 (4.8%) 認められた。

口内炎は、全く認められなかったものが10例 (47.6%), Grade 1 (発赤・疼痛のみ) が7例 (33.3%) で、潰瘍を伴う Grade 2 は認められなかった。さらに、Grade 3 (流動食のみ摂取可能な潰瘍) は4例 (19.0%) に認められたが、摂食不能な Grade 4 の重症口内炎は1例も認められなかった。

下痢は、1例を除き20例 (95.2%) に認められた。うちわけは、Grade 1 (一過性・2日以内) が13例

Table 5 Extra-Hematological Toxicity<sup>a</sup>

Case	elevation of GOT・GPT	Mucositis	Diarrhea	elevation of BUN/Cr	Hematuria	Neurotoxicity Consciousness <sup>b</sup> /Peripheral <sup>c</sup>	Tinnitus
#1	1	3	2	0/0	1	0/0	(-)
#2	2	3	2	0/0	1	0/0	(-)
#3	2	3	2	0/0	1	0/0	(-)
#4	2	3	2	0/0	1	0/0	(-)
#5	1	1	1	0/0	1	0/0	(-)
#6	1	1	1	0/0	0	0/0	(-)
#7	1	1	1	0/0	1	0/0	(-)
#8	4	1	2	0/1	1	0/0	(-)
#9	1	1	1	0/1	1	0/0	(-)
#10	2	0	1	0/0	1	0/0	(-)
#11	1	0	0	0/0	1	0/0	(-)
#12	0	0	1	0/0	1	0/0	(+)
#13	1	0	1	0/0	1	0/1	(+)
#14	1	0	1	0/0	1	0/0	(+)
#15	0	1	2	0/0	1	0/0	(+)
#16	0	0	1	0/1	1	0/0	(+)
#17	0	1	1	0/0	1	0/0	(+)
#18	0	0	1	0/0	1	0/1	(+)
#19	1	0	1	0/0	1	0/0	(+)
#20	1	0	2	0/0	1	0/0	(-)
#21	0	0	1	0/0	1	0/0	(-)

<sup>a</sup>WHO grade of Toxicity

<sup>b</sup>state of consciousness

<sup>c</sup>peripheral neurotoxicity

(61.9%), Grade 2 (2 日以上にわたるが耐えられる) が 7 例 (33.3%) であった。処置・治療を要する Grade 3 および出血・脱水を伴う Grade 4 は 1 例も認められなかった。

腎障害に関しては、BUN は全例で Grade 0 ( $1.25 \times$  正常値の上限以下) で、クレアチニンは 3 例 (14.3%) で Grade 1 ( $1.26 \sim 2.5 \times$  正常値の上限) を認めたものの、その他 18 例 (85.7%) は Grade 0 ( $1.25 \times$  正常値の上限以下) であり、Grade 2 ( $2.6 \sim 5 \times$  正常値の上限) 以上の症例は 1 例も認めなかった。また、血尿は全く認めなかったものが 1 例 (4.8%) で、その他 20 例 (95.2%) は顕微鏡的血尿のみを認める Grade 1 であり、Grade 2 (肉眼的血尿) 以上の症例は 1 例も認められなかった。

神経毒性に関しては、2 例 (9.5%) に Grade 1 (知覚異常・腱反射減弱) を認めたのみで、19 例 (90.5%) では中枢・末梢神経ともに異常は認められなかった。

耳鳴は、CBDCA を投与した悪性胚細胞腫 8 例 (38.1%) に認められたが、その他の 13 例には認められなかった。

#### 4 考 察

ABMT を併用した超大量化学療法は、従来の抗癌剤治療の用量規定因子であった骨髄障害を克服することで抗癌剤投与量を増加できることから、新しい固形癌の治療法として期待が高まっている。

ただし本療法は、今のところすべての固形癌を対象としているわけではなく、もともと抗癌剤に感受性を持つ腫瘍を標的としている。したがって、具体的には乳癌、悪性リンパ腫、悪性胚細胞腫などが選ばれている。

一方最近、骨髄ばかりでなく末梢血中にも造血幹細胞が存在することが明らかとなり<sup>7)</sup>、それをを用いた自己幹細胞移植の臨床応用が開始された。PBSC は骨髄幹細胞に比較し、骨髄穿刺の必要がなく、採取の際に麻酔が不要であるなど、より簡便で患者に与える負担が軽いという手技的な利点ばかりか、骨髄転移症例でも造血幹細胞採取が可能で、腫瘍細胞の混入は少ない<sup>19)</sup> という論理的な利点も持っている。しかし、PBSC を併用した超大量化学療法は、白血病などの血液疾患について報告されつつある<sup>9)</sup> もの、最も期待されている固形癌を対象とした臨床検討は内外を問わず端緒についたばかりで、系統立った成果はいまだ発表されていない。

そこで本研究では、年齢 55 歳以下で、重篤な合併症を持たない乳癌、悪性リンパ腫、悪性胚細胞腫などの患者で、しかも前治療に奏効しないか、PR が得られても一時的で、治療を繰り返しても PR 以上の効果が期待できない症例を対象に、PBSC 併用超大量化学療法の治療効果・予後について検討した。

まず PBSC の採取方法についてであるが、これまで、抗癌剤治療を受けた造血器悪性腫瘍患者において骨髄回復期に一致して末梢血中に幹細胞が出現し<sup>20,21)</sup>、さらに G-CSF の投与でその動員が増幅されることが明らかにされている<sup>22)</sup> ことから、今回の検討でも G-CSF を寛解導入化学療法後の骨髄回復期に投与することを試みた。回収時期の具体的な目安としては、当教室の松永ら<sup>14)</sup> がすでに癌患者で検討・報告しているのと同様に、PBMC 中の CD34 陽性細胞数のピークを指標とした。回収した幹細胞の量を CD34 陽性細胞と CFU-GM コロニーの両マーカーで検討したところ、21 例中 19 例は一度の cytopheresis で、移植に必要とされている値 (CD34 陽性細胞数として  $2 \sim 5 \times 10^6/\text{kg}$ <sup>23)</sup>、CFU-GM 数として  $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ <sup>24)</sup>) を上回る数が得られた。採取不可能であった 2 例については、いずれも前治療を長期にわたり受けていることから、骨髄の疲弊がより強くなり末梢血への動員が少なかったものと推測された。しかし、これらの症例においても 2 回採取を繰り返すことで、移植に必要な幹細胞数の確保が可能であった。いずれにしても、このようにすべての症例において 1~2 回の apheresis で十分な幹細胞が得られたことは、これまでの白血病患者での PBSC の報告<sup>22)</sup> に比べても遜色のないものであった。なおこのように採取した幹細胞の数が計算上のみならず、実際の骨髄機能を救済するのに充分であることは、全例で造血が回復したことから裏付けられた。

また、超大量化学療法を繰り返し施行した場合、造血支持組織すなわち骨髄ストローマ細胞<sup>25)</sup> が障害され移植した幹細胞への nursing が不充分になることが考えられるが、実際には移植後の好中球数および血小板数の回復期間は、超大量化学療法を 1 回施行後も 2 回施行後も、ともにそれぞれ 10 日前後、20 日前後と統計学的有意差を認めなかった。この結果から、少なくとも 2 回までは骨髄ストローマ細胞に影響を与えず、安全に PBSC 併用超大量化学療法を行えるものと考えられた。

移植後の末梢血球数回復期間に関しては、これまですでに ABMT に比べ、PBSC でより早いことが明



らかにされている<sup>8)</sup>。またその理由として、PBSCには骨髄幹細胞に比べ、より分化した幹細胞の割合が多いことが指摘されている<sup>9)</sup>。今回の検討でも、末梢血好中球数および血小板数の回復に要した期間はそれぞれ10日前後、20日前後と、通常報告<sup>26)</sup>されているABMTのそれら各々の平均26日、32日と比較して明らかに短かった。このことは、PBSCを用いることのおおきな利点の一つであるといえる。

次に治療効果についてであるが、まず乳癌に関してみると、治療した4例全例がstage IIIb以上の進行癌であり、しかもそのうち2例が標準的化学療法であるEA<sup>10)</sup>またはCA療法<sup>10)</sup>が無効であった症例であることを考えると、本療法で4例全例が腫瘍の縮小(うち2例はCR)を示し、さらに予測生存率が45ヶ月で50%であったことから、本法が従来の化学療法に比べ高い有効性を保証するに思われる。

実際、stage III以上の症例では、標準的化学療法の奏効率は38~70%、2年生存率はゼロと報告<sup>27,28)</sup>されており、今回のPBSCT治療ではそれらを明らかに凌駕している。

また乳癌に対するABMTの治療成績は、これまでPetersら<sup>29)</sup>が77%の奏効率でそのうちCRが54%と報告しているが、予測生存率についてみるとstage III以上の36ヵ月生存率は40%以下<sup>29,30)</sup>、stage IIIb以上では40ヵ月の生存率がせいぜい15~30%である<sup>10)</sup>。今回の成績をABMTと比較すると、奏効率では両者とも同程度の効果が確認されたが、生存率についてみるとPBSCTがABMTに比べはるかに優れている結果が得られた。ただし、統計学的有意差をもってこの点を主張するためには今後症例数を増やして検討する必要がある。

次に悪性リンパ腫(7例)についてみると、前治療でPRが得られた症例(4例)はPBSCTで全例CRが得られ、前治療でMRであった症例(3例)は、全例でPRあるいはCRが得られたことから、本療法でrelative dose intensity (RDI)を高めた結果、奏効率が上昇したものと考えられた。

今回対象とした症例につきLymphoma Study Group (LSG)による組織型からみた悪性度分類をみると、低悪性度非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin's lymphoma: NHL) 3例、中・高悪性度NHL 3例、ホジキン病1例に相当し様々である。これらのうち低悪性度NHLはもともと、III、IV期の進行期においても標準的化学療法の奏効率は90%以上<sup>31)</sup>で、生存期間の中央値も7~10年と長く<sup>31)</sup>、またホジキン病

もMOPP療法<sup>11)</sup>で、III、IV期でも2/3の症例がCR導入可能とされている<sup>11)</sup>ところから、比較的予後不良群、つまり組織学的に中・高悪性度NHL 3例(症例#5, #7, #11)に限定して再検討した。

中・高悪性度NHLに対する化学療法は、これまで第一世代(CHOPなど)<sup>11)</sup>、第二世代(M-BACODなど)<sup>11)</sup>、第三世代(MACOP-Bなど)<sup>11)</sup>と工夫がなされてきた。その成績に関しては、Southwest Oncology Group (SWOG)やEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)の大規模なphase III studyが施行されているが、最終的結論として世代間でほとんど有効性に差がなく、奏効率で80~87%、36ヵ月生存率はせいぜい54%であった<sup>32)</sup>。

それに比較し今回得られた成績、すなわち中・高悪性度NHL 3例において本療法が全例に奏効し、55ヵ月生存率が100%であるという事実は、通常量の化学療法に比べ本療法の有効性を支持するものと考えられる。

一方、これまで悪性リンパ腫に対するABMTの効果についてはNHLを中心に検討されており、Philipら<sup>33)</sup>は中・高悪性度NHLに対して初回化学療法でPRを得た時点でABMT(17例)を施行し、奏効率98%、2年生存率75%であったと報告している。さらに最近では、第一寛解期施行例(20例)で3年生存率が84%との報告<sup>34)</sup>もある。今回の成績をABMTと比較すると、まず奏効率では同程度の高い効果が確保できたのに加え、予測生存率ではPBSCTの方が55ヵ月で100%と明らかに勝っていた。

悪性リンパ腫の予後に関しては、最近組織学的分類のみならず多変量因子解析の結果から予後不良因子の特定がなされてきている<sup>35)</sup>。これに合わせて3症例をみてみると、high risk群1例、high-intermediate risk群2例でともに再発が多いとされる予後不良因子を保持していた。それにも関わらず生存率の延長がみられたことは、本療法の有効性を支持するものと考えられた。

悪性胚細胞腫については、今回の対象症例(8例)が全例NCIのrisk criteria<sup>36)</sup>に基づき予後不良因子を持つpoor risk患者であった。これまで、poor risk患者の再発・難治例に対するsalvage化学療法としては、Motzerら<sup>37)</sup>がPEV療法で奏効率33.9%、41ヵ月生存率27%と報告している。今回の症例中3症例はPEV療法<sup>37)</sup>を含む前治療で全く反応が得られず、他の5症例も一時的にPRが得られても再増殖してきた症例であることを考えると、8例全例が奏効を

呈し、しかも48カ月生存率65.6%が得られたことは、本療法が従来のsalvage化学療法にくらべ有用な治療法であることを示している。

一方、本疾患に対するABMTの成績はこれまで、Nicholsら<sup>38)</sup>が今回対象としたPBSCT症例と同様に予後不良因子を持った症例につき検討を行い、14例中8例がCR、4例がPRであったと報告している。14例中12例(85.7%)と、やはり高い奏効率が得られているが、生存率については24カ月生存率が49%程度で<sup>38)</sup>、今回得られた成績からは、少なくとも生存率の点でPBSCTがABMTに勝っていると考えられた。

なお、統計学的な有意差は得られなかったが、PBSCTを2回繰り返すことで予測生存率の向上が得られたことから、本療法を繰り返し施行することの有用性も示唆された。

以上のことから、複数症例を経験した乳癌、悪性リンパ腫、悪性胚細胞腫について、PBSCTの治療成績を従来の化学療法およびABMTと比較すると、PBSCTは各疾患の標準的化学療法に対し、奏効率・生存率の両者において優れていた。また、ABMTと比較すると、奏効率においては各疾患でABMTのそれと同程度であったが、生命予後(予測生存率)では各疾患ともABMTを上回る結果が得られた。

ABMTではPBSCTと同様、致死的な骨髄抑制をきたす量の抗癌剤を使用しているにも関わらず、このように生存率に差がみられた理由としては、移植幹細胞中への腫瘍細胞の混入が骨髄より末梢血で少ないことが考えられるが、この点については今後PCR法などを用いて実証する必要がある。

なお、卵巣癌は1例のみ本療法を施行したが、PRであった。今後は症例数を増やしてさらに検討したい。

悪性血管外皮細胞腫は抗癌剤に感受性がない腫瘍と考えられているが、やはり超大量化学療法を施行しても腫瘍の縮小効果は得られず、もともと標準的化学療法に感受性のない腫瘍に対しては、本療法は自ずと限界があるものと考えられた。

副作用については、症例#8でGrade4の肝トランスアミナーゼ上昇を認めた以外は重篤な副作用を認めなかった。症例#8も一時的な上昇にとどまり肝庇護剤で軽快したことから、本治療法は安全に施行し得るものと考えられた。ただし、Grade2以下の軽度の下痢(95.2%)およびGrade1の軽度の血尿(95.2%)の発症率は高く、これら粘膜障害に対しては今後なん

らかの対策が必要と思われた。

いずれにしても、乳癌、悪性リンパ腫、悪性胚細胞腫に関しては、それぞれの標準的治療法で治癒が得られない症例に本療法を施行することで、奏効率・予測生存率の向上が得られており、また副作用も重篤なものではなく、本療法は極めて有用な治療法と考えられた。

## 5 要 約

進行、再発及び通常量の化学療法でCRを得られなかった乳癌4例、悪性リンパ腫7例、悪性胚細胞腫8例、卵巣癌1例、悪性血管外皮細胞腫1例に対しPBSCT併用超大量化学療法を施行し、以下の結論を得た。

1. PBSCT併用超大量化学療法は、複数症例を経験した乳癌4例、悪性リンパ腫7例、悪性胚細胞腫8例全例に奏効した。
2. 複数症例を経験した乳癌、悪性リンパ腫、悪性胚細胞腫ともに、生命予後の延長が可能であった。
3. PBSCT併用超大量化学療法は、少なくとも2回までは安全に、繰り返し施行可能であった。

以上より、本療法は乳癌、悪性リンパ腫、悪性胚細胞腫に対して積極的に試みるべき治療法と考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導・御校閲いただいた内科学第四講座新津洋司郎教授ならびに本療法施行に際し御協力いただいた教室の諸先生に深謝致します。また、貴重な症例を御紹介いただいた本学泌尿器科学講座塚本泰司助教授および本学外科学第一講座岡崎稔講師に深謝致します。

## 文 献

1. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med* 1980; 303: 565-567.
2. Gordon-Smith EC, Fairhead SM, Chipping PM, Hows J, James DCO, Dodi A, Batchelor JR. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia using histocompatible unrelated volunteer donors. *Br Med J* 1982; 285: 835-837.
3. Hows JM, Yin JL, Marsh J, Swirsky D, Jones L, Apperley JF, James DCO, Smithers S,

- Batchelor JR, Goldman JM, Gordon-Smith EC. Histocompatible unrelated volunteer donors compared with HLA nonidentical family donors in marrow transplantation for aplastic anemia and leukemia. *Blood* 1986, 68: 1322-1328.
4. Philip T, Armitage JO, Spitzer G, Chauvin F, Jagannath S, Cahn JY, Colombat P, Goldstone AH, Gorin NC, Flesh M, Laporte JP, Maraninchi D, Pico J, Bosly A, Anderson C, Schots R, Biron P, Cabanillas F, Dicke K. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987, 316: 1493-1498.
  5. Hartmann O, Benhamou E, Beaujean F, Kalifa C, Lejars O, Patte C, Behard C, Flamant F, Thyss A, Deville A, Vannier JP, Pautard-Muchemle B, Lemerle J. Repeated high-dose chemotherapy followed by purged autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1987, 5: 1205-1211.
  6. Frei E, Antman K, Teicher B, Eder P, Schnipper L. Bone marrow transplantation for solid tumors-prospects. *J Clin Oncol* 1989, 7: 515-526.
  7. McCredie KB, Hersch E, Freireich E. Cells capable of colony formation in the peripheral blood of man. *Science* 1971, 171: 293-294.
  8. Janssen WE. Peripheral blood and bone marrow hematopoietic stem cells: Are they the same? *Semin Oncol* 1993, 20: 19-27.
  9. Hooper PJ, Santas EJ. Peripheral blood stem cell transplantation. *Oncol Nurs Forum* 1993, 20: 1215-1223.
  10. Antman K, Bearman SI, Davidson N, Vries E, Gianni AM, Gisselbrecht C, Kaiser H, Lazarus HM, Livingston RB, Maraninchi D, McElwain TJ, Ogawa M, Peters W, Rosti G, Slease RB, Spitzer G, Tajima T, Vaughan WP, Williams S. Dose intensive therapy in breast cancer: Current Status. In: Champlin RE. editors. *New Strategies in Bone Marrow Transplantation*. Wiley-Liss, New York, 1991, 423-436.
  11. 飛内賢正, 下山正徳. 悪性リンパ腫治療の進歩. 癌と化学療法 1994, 21: 1151-1156.
  12. Sessa C, Colombo N, Bolis G, Marsoni S, Mangioni C. Randomized comparison of hexamethylmelanine, adriamycin, cyclophosphamide (HAC) vs. cisplatin, adriamycin, cyclophosphamide (PAC) in advanced ovarian cancer: long-term results. *Cancer Treat Rev* 1991, 18: 37-46.
  13. Pizzocaro G, Salvioni R, Piva L, Faustini M, Nicolai N, Gianni L. Modified cisplatin, etoposide (or vinblastine) and ifosfamide salvage therapy for male germ-cell tumors. Long-term results. *Ann Oncol* 1992, 3: 211-216.
  14. Matsunaga T, Sakamaki S, Hirayama Y, Ohi S, Takahashi M, Kohgo Y, Niitsu Y. Optimal collection of peripheral blood stem cells by assessing CD34<sup>+</sup> cells in cancer patients administered with G-CSF after chemotherapy. *Tumor Res* 1992, 27: 71-80.
  15. 日本癌治療学会. 固形がん化学療法直接効果判定基準. 日癌治療誌 1986, 21(5): 931-942.
  16. 木村禰代二, 坂井保信, 近田千尋, 柏田直俊, 北原武志, 稲垣治郎, 坂野輝夫, 藤田 浩, 飯塚紀文, 三国昌喜. 悪性リンパ腫の化学療法—Bleomycinの効果を中心に— 日本臨牀 1969, 27: 1593-1601.
  17. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958, 53: 457-481.
  18. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981, 47: 207-214.
  19. Kotasek D, Shepherd KM, Sage RE, Dale BM, Norman JE, Charles P, Gregg A, Pillow A, Bolton A. Factors affecting blood stem cell collections following high-dose cyclophosphamide mobilization in lymphoma, myeloma and solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1992, 9: 11-17.
  20. To LB, Haylock DN, Kimber RJ, Juttner CA. High levels of circulating haemopoietic stem cells in very early remission from acute non-lymphoblastic leukaemia and their collection and cryopreservation. *Br J Haematol* 1984, 58: 399-410.
  21. Tilly H, Vannier JP, Jean P, Bastit D, Monconduit M, Piguet H. Daily evaluation of circulating granulocyte-monocyte progenitors during bone marrow recovery from induction therapy in acute leukemia. *Leuk Res* 1986, 10: 353-356.
  22. Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, Szer J, To LB, Maher D, McGrath KM, Morstyn G, Fox M. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 1992, 339: 640-644.
  23. 高上洋一, 渡辺 新. 末梢血幹細胞移植術の現状と展望. 高久史磨, 宮崎澄雄, 斎藤英彦, 溝口秀昭編. *Annual Review 血液*. 東京, 中外医学社, 1994, 131-

- 139.
24. To LB. Assaying the CFU-GM in blood: correlation between cell dose and haemopoietic reconstitution. *Bone Marrow Transplant* 1990, 5: 16-18.
25. Dexter TM, Allen TD, Lajtha LG. Conditions controlling the proliferation of haemopoietic stem cells in vitro. *J Cell Physiol* 1977, 91: 335-344.
26. Harada M, Yoshida T, Ishino C, Matsue K, Kodo H, Mori T, Shiobara S, Odaka K, Ohtake S, Kondo K, Nakao S, Ueda M, Hattori K. Hematologic recovery following autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 1983, 11: 841-848.
27. Antman K, Ayash L, Elias A, Wheeler C, Hunt M, Eder JP, Teicher BA, Critchlow J, Bibbo J, Schnipper LE, Frei E III. A Phase II study of high-dose cyclophosphamide, thiopeta, and carboplatin with autologous marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard-dose therapy. *J Clin Oncol* 1992, 10: 102-110.
28. Icli F, Guinel N, Dincol D, Karaoguz H, Demirkazik A. Cisplatin plus VP-16 combination chemotherapy in advanced refractory breast cancer. *J Surg Oncol* 1992, 50: 251-253.
29. Peters WP, Shpall EJ, Jones RB, Olsen GA, Bast RC, Gockerman JP, Moore JO. High-dose combination alkylating agents with bone marrow support as initial treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988, 6: 1368-1376.
30. Wallerstein R, Spitzer G, Dunphy F, Huan S, Hortobagyi G, Yau J, Buzder A, Holmes F, Theriault R, Ewer M, LeMaistre CF, Dicke K, Deisseroth A. A phase II study of mitoxantrone, etoposide, and thiopeta with autologous marrow support for patients with relapsed breast cancer. *J Clin Oncol* 1990, 8: 1782-1788.
31. Rosenberg SA. The low-grade non-Hodgkin's lymphomas: Challenges and opportunities. *J Clin Oncol* 1985, 3: 299-310.
32. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993, 328: 1002-1006.
33. Philip T, Hartmann O, Biron P, Cahn JY, Pein F, Bordigoni P, Souillet G, Gartner M, Lasset C, Chauvin F. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in partial remission after first-line induction therapy for diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1988, 6: 1118-1124.
34. Nademanee A, Schmidt GM, O'Donnell MR, Snyder DS, Parker PA, Stein A, Smith E, Lipssett JA, Sniecinski I, Margolin K, Somlo G, Nilanmd JC, Blume KG, Forman SJ. High-dose chemoradiotherapy followed by autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy during first complete remission in adult patients with poor-risk aggressive lymphoma: a pilot study. *Blood* 1992, 80: 1130-1134.
35. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: Shipp MA, Harrington DP, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993, 329: 987-994.
36. Ozols RF, Ihde DC, Linehan WM, Jacob J, Ostchega Y, Young RC. A randomized trial of standard chemotherapy v a high-dose chemotherapy regimen in the treatment of poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumors. *J Clin Oncol* 1988, 6: 1031-1040.
37. Motzer RJ, Bajorin DF, Vlamis V, Weisen S, Bosl GJ. Ifosfamide-based chemotherapy for patients with resistant germ cell tumors: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Semin Oncol* 1992, 19: 8-12.
38. Nichols CR, Tricot G, Williams SD, van Besien K, Loehrer PJ, Roth BJ, Akard L, Hoffman R, Goulet R, Wolff SN, Giannone L, Greer J, Einhorn LH, Jansen J. Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer-A phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1989, 7: 932-939.

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学医学部内科学第4講座 武田光顕